

5-LIPOXIGENASE INHIBITOR

Patent number: JP1121217
Publication date: 1989-05-12
Inventor: AOSHIMA JIRO; ARAI JUNICHIRO; IZUMI KAZUHIRO;
KUSUNOKI SHINICHIRO
Applicant: ADVANCE CO LTD
Classification:
- **international:** *A61K31/215; C07C69/73; C12N9/99; A61K31/21;*
C07C69/00; C12N9/99; (IPC1-7): A61K31/215;
C07C69/73; C12N9/99
- **europen:**
Application number: JP19870278283 19871105
Priority number(s): JP19870278283 19871105

[Report a data error here](#)

Abstract of JP1121217

PURPOSE:To provide the titled inhibitor containing rosmarinic acid or its derivative which is a characteristic component of a plant of family Perilla as an active component and having low side effects. CONSTITUTION:An anti-allergic agent containing a compound of formula I (R1 is H or acetyl; R2 is H or methyl) or the compound of formula II as an active component or an anti-allergic food to improve the constitution of a patient having various symptoms relating to allergic diseases. The compound is present in a raw leaf of a wide variety of plants of family Perilla at an extremely high ratio (e.g. 1-2%) and can be extracted from the plant in high efficiency.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑪ 公開特許公報 (A) 平1-121217

⑫ Int.Cl.⁴

A 61 K 31/215

識別記号

AED
ABE
ABF
ACD

序内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)5月12日

C 12 N 9/99
// C 07 C 69/73

8717-4B

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑭ 発明の名称 5-リポキシゲナーゼ作用阻害剤

⑮ 特願 昭62-278283

⑯ 出願 昭62(1987)11月5日

⑰ 発明者 青島 次郎 東京都調布市入間町2-1-17 キヤラクトーレ7番館
311

⑰ 発明者 新井 潤一郎 東京都日野市程久保650 高幡台団地65-204

⑰ 発明者 出水 一弘 東京都多摩市蓮光寺1112 増田ハイツ401号

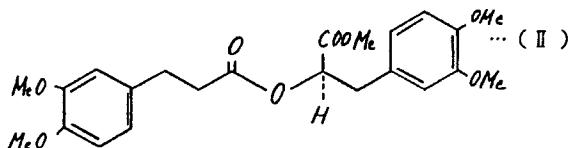
⑰ 発明者 楠慎一郎 東京都練馬区西大泉4-3-49

⑰ 出願人 株式会社アドバンス 東京都中央区日本橋小舟町5番7号

明細書

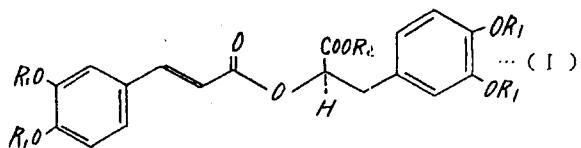
1. 発明の名称

5-リポキシゲナーゼ作用阻害剤



2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(I)で表される化合物を有効成分とする5-リポキシゲナーゼ阻害剤。



上記式中、R₁は-H、-Ac、R₂は-H、-Me(Acはアセチル基、Meはメチル基)から選択される基を示す。

(2) 式(II)で表される化合物を有効成分とする5-リポキシゲナーゼ阻害剤。

3. 発明の詳細な説明

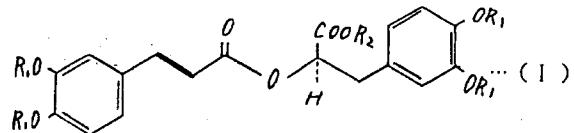
本発明はロスマリン酸及びその誘導体、そしてこれらを有効成分として含有する5-リポキシゲナーゼ作用阻害剤に関する。より詳しくは、ロスマリン酸及びその誘導体の5-リポキシゲナーゼ活性抑制作用に着目した抗アレルギー剤、もしくは抗アレルギー食品としての利用に関する。

近年アラキドン酸より5-リポキシゲナーゼを介して生成されるロイコトリエンが生体内において炎症、及びアレルギー反応に重要な働きをすることが明らかになった。(サイエンス 1983, vol 220, P 568)

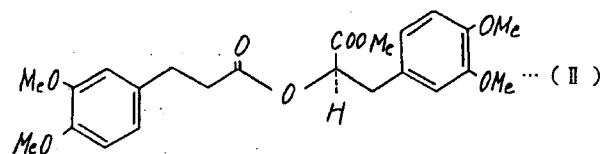
例えば、気管支喘息の原因として考えられて

いた肥満細胞などから放出されるSRS-A(slow reacting substance of anaphylaxis)の本体がロイコトリエンC₄, D₄, E₄であることが明らかにされ、これらの物質には気管支平滑筋及び肺末梢気道に対する強い収縮作用、又、極めて強い血管透過性亢進作用等があり、アレルギーにおいて重要な役割を果たしていることが解説された。又、ロイコトリエンB₄は、好中球やマクロファージで主に产生され、白血球の遊走、浸潤、凝集や血管透過性亢進等、炎症と深い係わりを持つ作用の他に、末梢気道の収縮をトロンボキサンを介して行う。

本発明においてロスマリン酸又はその誘導体として、天然物から抽出単離されたものでも、合成されたもの、半合成されたものでも、いずれも好適に使用できる。有効成分は下記の一般式(I)及び(II)で示される化合物及びその薬学的に許容し得る酸付加塩である。



上記式中、R₁は-H, -Ac, R₂は-H, -Me



(Acはアセチル基、Meはメチル基)から選択される基を示す。

ロイコトリエン生成により生じる病態は数多く、このロイコトリエン生成の初発酵素である5-リポキシゲナーゼの阻害剤がそれらの病態の治療薬となり得ることから有効な薬剤の出現が強く望まれている。

-3-

上記に鑑み本発明者らは、副作用の少ない新規5-リポキシゲナーゼ阻害剤の発明につとめ、シソ科植物に特徴的な成分として知られるロスマリン酸に、従来全く知られる事のなかった5-リポキシゲナーゼの阻害作用を発見するに至った。

シソ科(Labiatae)植物は、中国、ヨーロッパ等で薬用に供せられるものが多いが、日本でも蘇葉、蘇子等の漢方生薬として、又食用としても古くから広く用いられている。

このロスマリン酸の5-リポキシゲナーゼ阻害活性は、既知阻害剤に比し、極めて強力とは言えないが、カフェイン酸相当のIC₅₀値を有する。

又、ロスマリン酸はシソ科の広範な属において新鮮葉1~2%と極めて高い含有量を示し(薬学雑誌vol.106, 1108-1111P, 1986年)、これら植物から効率良く抽出することも可能であるという大きな利点を持つ。

即ち、本発明は、ロスマリン酸もしくはその

-4-

誘導体を有効成分として含有する5-リポキシゲナーゼ阻害剤、あるいはアレルギー疾患にかかる多くの病態からの体質改善を目的とした抗アレルギー食品に係る。

生理学的性質

これら化合物は以下に示す生理学的性質を有する。

1. 5-リポキシゲナーゼ阻害活性

後記試験例に示す通り、本発明はアラキドン酸から5-HPETE及び5-HETEを產生する5-リポキシゲナーゼ活性を極めて効果的にあるいは特異的に阻害した。

2. 毒性

経口投与におけるLD₅₀値は、後記試験例に示す通り1g/kg体重以上であり、実質的に無毒性である。

使用態様

本発明の化合物は単独又は通常の方法で製

担体あるいは賦形剤と混合され、錠剤、糖衣錠、散剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、乳剤、注射液等に製剤化された形態で使用できる。

又、抗アレルギー食品とするには、通常摂取者がロスマリン酸類を喫食できるような任意の食品形態とすればよく、例えば散剤、或いは清涼飲料水、菓子、主食、パン、飴、キャンディなどが例示できる。

以下実験例を示し、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実験例によって何ら限定されるものではない。

実験例 1 5-リポキシゲナーゼ阻害活性

5-リポキシゲナーゼ促進活性の測定は Koshi hara の方法を一部改変した。(Y. Koshihara et al., F E B S Letters, 143 13(1982))

マウス由来マストサイトマ細胞株 P-815 (2E6) を $5 \times 10^4 / \text{ml}$ 濃度で培養液 1,000 ml に希釈する。希釈液を 500 ml 用丸底フラスコに分注し、CO₂ 5 % 濃度の空気中 37°C 120 rpm で振盪培養

する。48時間後に細胞濃度 $1 \times 10^6 / \text{ml}$ に増殖した細胞を、 $2 \times 10^5 / \text{ml}$ で培養液 5,000 ml に希釈する。希釈液に最終濃度 1 mM になるように sodium n-butyrate を加え、1,000 ml 用丸底フラスコに分注し、CO₂ 5 % 濃度の空気中 37°C 120 rpm で振盪培養する。40時間後に培養液を氷冷し遠心分離で細胞を集め。0.05 M リン酸バッファー 250 ml に再浮遊し、細胞濃度 $2 \times 10^7 / \text{ml}$ とする。投げ込み式の超音波細胞破碎機を使って細胞をホモジナイズし、 $10,000 \times g$ 10 min の遠心上清の細胞可溶性画分を酵素液とする。

アラキドン酸 (2 mM) 20 μl, インドメタシン (2 mM) 10 μl, 薬剤溶液 20 μl を共栓付試験管に入れ、窒素ガス下で有機溶媒を除去する。この試験管に酵素液 225 μl, CaCl₂ (8 mM) 25 μl を加え、37°C で 5 分間酵素反応を行う。氷冷後 1 N 塩酸 20 μl を反応液に加え反応を止め、内部標準となる 13-OH リノール酸 (0.15 mM) 20 μl とエチルアセテート 2 ml を加えて抽出する。エチルアセテート層を濃縮後、逆相カラムクロ

-7-

マトグラフィーにて測定する。阻害活性の定量は 5-HPETE 及び 5-HETE のピークの面積を測定することによって行う。

この結果、ロスマリン酸(前記一般式 I)において、R₁ : -H, R₂ : -H の化合物は、濃度に依存して、5-リポキシゲナーゼ活性を阻害し、その IC₅₀ 値は約 27 μM であった。又、前記一般式 I で示されるその他の化合物についても同程度の阻害活性が認められた。

実験例 2 毒性試験

ICR 系マウス一群 10 頭を使用し、前記各種化合物の生理的食塩水 0.5 ml 懸濁液を経口投与し、14 日間マウスの生死を観察し、Litchfield & Wilcoxon 法に従って算出した LD₅₀ 値は、1,000 mg/kg 体重以上であり、無毒性であった。

-8-